

Utilidad terapéutica

del proceso de segmentación tumoral, aplicado a imágenes de PET-CT

Therapeutic utility of the tumor segmentation process, applied to PET-CT images

Valentín Molina, MgSc¹, Miguel Vera, MgSc, PhD^{2,3*}, Yoleidy Huérfano, MgSc², Helman Amaya, MgSc¹, María Vera, BSc⁵, Williams Salazar, MD⁶, Luis Martínez, Ph.D¹, Leidy Sandoval, MgSc⁴, Carmen De los Reyes, MD, MgSc⁶, José Chacón, MgSc, PhD⁷, Armando Peña, MgSc², Modesto Graterol-Rivas, MgSc, PhD⁷, Sandra Wilches-Duran, MgSc, PhD(c)², Maritza Torres, MD, PhD(c)¹⁰, Victor Arias, Ing², Carem Prieto, MgSc, PhD(c)⁹, Wilson Siguencia, MD, PhD(c)¹⁰, Lisse Angarita, MD, PhD(c)¹², Rina Ortiz, MD, PhD(c)¹¹, Joselyn Rojas, MD, MgSc^{8,9}, Diana Rojas-Gomez, MD, PhD¹², Carlos Garicano, MD, MgSc², Julio Contreras-Velásquez, MgSc, PhD(c)² Valmore Bermúdez, MD, MPH, MgSc, PhD⁹

¹Universidad ECCI. Grupo de investigación en Ingeniería Clínica del Hospital Universitario de la Samaritana (GINIC-HUS). Bogotá, Colombia

²Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera (ALEF), Universidad Simón Bolívar, Cúcuta, Colombia. E-mail de correspondencia: m.avera@unisimonbolivar.edu.co, veramig@gmail.com*

³Grupo de Investigación en Procesamiento Computacional de Datos (GIPCD-ULA) Universidad de Los Andes-Táchira, Venezuela.

⁴Grupo de Física Nuclear de la Universidad Nacional de Colombia (GFNUN). Bogotá, Colombia.

⁵Escuela de Medicina, Universidad de Los Andes, Hospital Central de San Cristóbal- Edo. Táchira, Venezuela

⁶Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

⁷Centro de Estudios de la Empresa. Universidad del Zulia, Venezuela.

⁸Pulmonary and Critical Care Medicine Department. Brigham and Women's Hospital. Harvard Medical School. Boston, MA. USA 02115.

⁹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Venezuela.

¹⁰Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Distrito de Salud 01D02. Posgrado de Medicina Familiar. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

¹¹Departamento de Internado Anatomía III. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

¹²Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Andrés Bello, Sede Concepción, Chile.

Resumen

Mediante el presente trabajo se identifican un conjunto de hallazgos derivados de la aplicación de radioterapia y quimioterapia a un paciente que presenta formaciones tumorales los cuales requieren de un proceso de segmentación y cuantificación antes y después de las mencionadas terapias. A fin de obtener la morfología de tales tumores y establecer con precisión el volumen que ocupan. Para ello, se propone una técnica computacional que se utiliza en imágenes 3D de tomografía por emisión de positrones (PET) fusionadas con tomografía computarizada (CT) pertenecientes a un paciente pediátrico diagnosticado con linfoma no Hodgkin (NHL). La metodología planteada se divide en dos etapas: pre-procesamiento, segmentación. La etapa de pre-procesamiento está basada en la aplicación de un proceso de filtrado, basada en realce por similitud global (GSE), para elevar la calidad de la información presente en las mencionadas imágenes. Para la segmentación de los tumores se hace uso de una técnica basada en crecimiento de regiones. A partir de la segmentación del NHL se estiman los volúmenes útiles tanto para el seguimiento clínico del mencionado linfoma como para el análisis del procedimiento terapéutico aplicado.

Palabras Clave: Linfoma No-Hodgkin, PET-CT, Realce por similitud global, Crecimiento de regiones, Radioterapia, Quimioterapia.

Abstract

In this work findings derived from the application of radiotherapy and chemotherapy, in a patient with tumors, are identified. The tumors require of segmentation and quantification process before and after those therapies. In order to obtain the morphology of such tumors and their volumes, a computational technique used in 3D images of positron emission tomography (PET) fused with computed tomography (CT), belonging to a pediatric patient diagnosed with non-Hodgkin lymphoma (NHL), is proposed. The proposed technique is divided into two stages: pre-processing and segmentation. The pre-processing is based on the application of a filtering process based on global enhancement similarity (GSE) to raise the quality of the information in the images. For tumors segmentation a technique based on region growing is considered. The NHL volumes derived from segmentation, are useful for both clinical monitoring lymphoma and analysis of therapeutic procedure.

Keywords: Non-Hodgkin's Lymphoma, PET-CT, Global Similarity Enhancement, Region Growing, Radiotherapy, Chemotherapy.

Para obtener una imagen de Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones (PET), se administra vía intravenosa al paciente una molécula biológica, capaz de transportar un isótopo radioactivo emisor de positrones. Pasados algunos minutos, desde que el isótopo es liberado, se acumula en un área corporal determinada, por un mecanismo conocido como tropismo tisular. Los núcleos radioactivos luego decaen emitiendo positrones, este es un proceso mediante el cual un protón del núcleo se transforma en dos partículas atómicas, ellas son: un electrón positivo (positrón) y un neutrón. De esta forma, aunque el átomo mantiene inalterada su masa, disminuye en una unidad su número atómico. La combinación del positrón emitido y un electrón culmina en un proceso denominado aniquilación, que es el encargado de generar fotones. La alta energía asociada con los fotones hace que un conjunto de rayos gamma emerja del cuerpo del paciente, en direcciones opuestas¹. Estos rayos son detectados por un arreglo de detectores ubicados alrededor del paciente. Luego de más de cien mil aniquilaciones, para generar las imágenes, se usa una serie de procesos de reconstrucción, tomando como referencia la distribución de las trazas emitidas por los positrones^{2,3}.

La 18-F-Fluor-desoxiglucosa (18-F-FDG) es el radiofármaco más ampliamente utilizado en la modalidad de imagenología médica denominada PET2. Una vez reconstruida la imagen de PET, a pesar de su baja resolución, se usa para localizar tumores y analizar algunos de sus parámetros metabólicos como, por ejemplo, el SUV (Standard Uptake Value), útil en la estadificación^{1,4}. En la práctica clínica es altamente recomendable contar con información anatómica y funcional del paciente aquejado por tumores razón por la cual se establecen y aplican protocolos de fusión de imágenes obteniéndose la modalidad PET-CT².

Una vez localizadas las lesiones malignas, se puede trazar un plan terapéutico basado, usualmente, en procedimientos que incluyen fármacos, radioterapia y/o quimioterapia. En el caso de la radioterapia, es necesaria la delimitación extremadamente precisa del tumor para disminuir el efecto sobre el o los órganos que albergan el tumor o que se encuentran en sus inmediaciones anatómicas; mientras que en la quimioterapia es conveniente calcular el volumen tumoral, valor esencial para el seguimiento terapéutico. En los informes ICRU 50 y el ICRU 62, se definen los volúmenes tumorales delimitados por medio de CT, partiendo del volumen efectivo tumoral (GTV), al que se le puede adicionar un margen que considere la migración de células tumorales a los tejidos circundantes (CTV) y un margen adicional que considere el posible movimiento del paciente durante un tratamiento de radioterapia (PTV)³. A diferencia de los tumores delimitados mediante CT, en PET se delimita un único volumen denominado Biological Target Volume (BTV), que está relacionado con los procesos metabólicos presentados por el radiofármaco y con el comportamiento biológico del tumor, directamente^{4,5}.

Es común encontrar tanto tumores primarios, como tumores metastásicos, y neoplasias que se desarrollan en múltiples estructuras anatómicas como es el caso de los linfomas, los cuales ocasionalmente dificultan la discriminación entre las nodulaciones benignas o malignas que pudieran, por ejemplo, alojarse en los ganglios linfáticos⁶. Además es difícil calcular el GTV o el BTV total. Es así como el uso de imágenes fusionadas PET-CT en la detección de linfomas introduce mejoras, tanto en la localización de tales malformaciones como en su estadificación^{7,8} por ello, es importante analizar el impacto que tiene la técnica computacional propuesta en la delimitación y cuantificación del volumen total asociado a un linfoma No-Hodgkin (NHL).

Adicionalmente, es importante señalar que el presente trabajo es una extensión del trabajo presentado en el VII Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica 2016, en Bucaramaga-Colombia⁹. Las principales contribuciones son:

- Implementación de un experimento preliminar que demuestra el buen desempeño de la técnica computacional propuesta en la detección de imágenes hiperglicémicas.
- Para generar la morfología 3D de los mencionados tumores, la técnica computacional considera un método de agrupamiento basado en crecimiento de regiones (RG). El RG permite que la segmentación de los tumores ocurra de una manera más eficiente que la técnica de segmentación basada en los level set utilizados en el artículo inicial.
- A fin de ilustrar la utilidad de las segmentaciones generadas, se calcula el BTV asociado con el NHL y se introduce como métrica el error porcentual que permite comparar la segmentación manual, generadas por un experto, y la automática generada por la técnica computacional propuesta.

Metodología

- Descripción de las bases de datos consideradas.

Las imágenes fueron adquiridas con el equipo híbrido PET-CT Siemens Biograph 64, presente en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Bogotá, Colombia, con un tiempo de adquisición total de 5 minutos para cada estudio. Las imágenes de PET fueron reconstruidas con el método OSEM2D, usando 7 iteraciones y 14 subconjuntos, mientras que las de CT fueron reconstruidas con el método OSEM2D con 8 iteraciones y 15 subconjuntos. Los mencionados estudios se analizaron usando cortes con un espesor de 5 mm. Como sujeto de investigación fue considerado un paciente pediátrico de 8 años de edad.

En las imágenes de PET-CT realizados se detectaron visualmente varios tumores. A nivel de cabeza y cuello se encontró el NHL que se caracteriza por ser un conglomerado ganglionar hipermetabólico ubicado, en este caso, en la región cervical y supra-clavicular derecha, con extensión

desde la región inferior del pabellón auricular, hasta la región supra-clavicular (Figura 1). A nivel de abdomen se encontraron dos lesiones hiperglicolíticas no evidenciadas en el CT sin contraste.

Figura 1

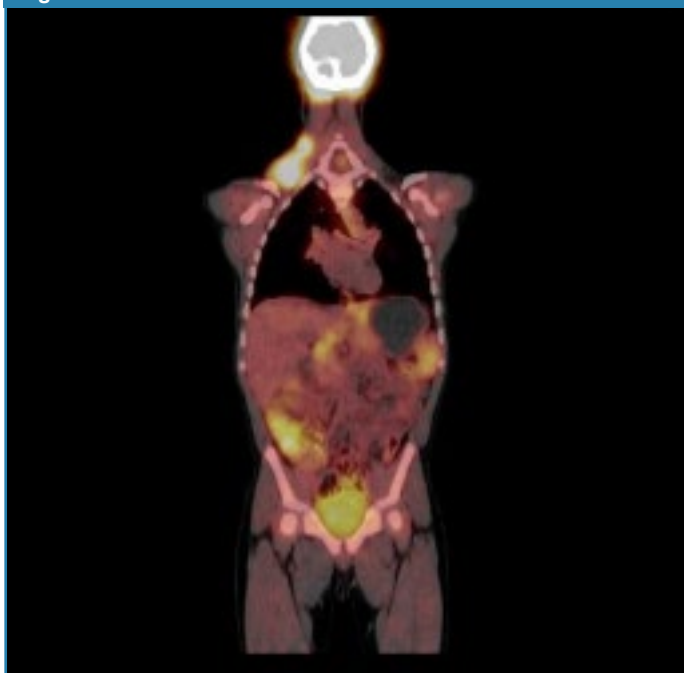


Imagen coronal del primer estudio de PET-CT realizado al paciente. Se observa el NHL en la región supra-clavicular derecha (en gris) y los tumores ubicados en abdomen, así como una imagen hiperglicolítica en pelvis, de color amarillo.

El paciente fue diagnosticado con Linfoma No-Hodgkin clásico IIIB-S, y sometido a radioterapia y quimioterapia en abril y diciembre de 2013, respectivamente. Para efectos del seguimiento terapéutico, se delimitó y cuantificó el volumen del tumor presente en la región supra-clavicular, realizando un estudio de PET-CT adicional, luego de un año de tratamiento. La mencionada cuantificación se estableció utilizando dos metodologías: a) Metodología manual: realizada por un médico nuclear quien delineó, capa a capa, los bordes del NHL. b) Metodología automática: llevada a cabo mediante la técnica computacional que se propone en el presente trabajo, basada en procesamiento digital de imágenes.

□ Procesamiento digital de las bases de datos imagenológicas consideradas.

Se desarrolló una metodología computacional basada en librerías GNU y lenguaje C++. El algoritmo comprende una etapa de pre-procesamiento, en donde se filtra la imagen para reducir el ruido, una etapa de segmentación volumétrica en la cual se delimita el NHL y una última etapa en la que se cuentan los vóxeles presentes en la región delimitada. A continuación se describen las dos primeras etapas.

○ Pre-procesamiento

En la Figura 2 se ha destacado mediante un recuadro la etapa de filtrado, basada en realce por similitud global (GSE), la cual fue aplicada a los imágenes descritas.

De manera breve, se puede señalar que el GSE consiste en:

- A. Generar una imagen gradiente (I_g) procesando cada imagen original (I_o) con un filtro denominado magnitud del gradiente(10). El papel de este filtro es detectar los bordes de las estructuras presentes en las imágenes.
- B. Aplicar una función de similitud global considerando I_o e I_g para generar una imagen (I_{gs}) cuyos niveles de gris se hacen coincidir con el valor absoluto de la resta aritmética de todos los niveles de gris de I_o y de I_g. La finalidad de la similitud global es realzar la información contenida dentro de las cavidades del linfoma.
- C. Debido a que el filtro denominado magnitud del gradiente puede reforzar el ruido Poisson, se aplica a la imagen I_{gs} un suavizado mediante un filtro de mediana (MF) con una vecindad 3D de tamaño (5x5x5)(10)

Figura 2

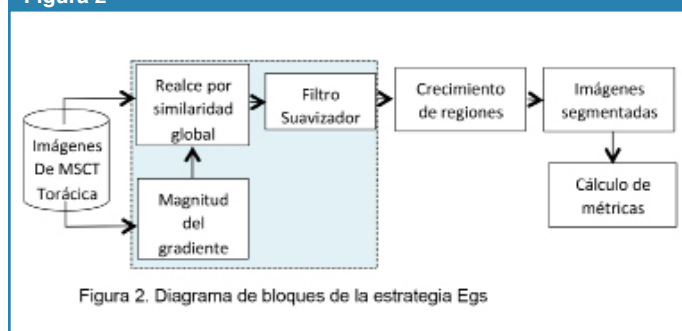


Figura 2. Diagrama de bloques de la estrategia Egs

Diagrama de bloques de la estrategia Egs

○ Segmentación volumétrica

A fin de obtener la morfología 3D del NHL, a las imágenes pre-procesadas les fue aplicado un algoritmo, basado en una técnica de agrupamiento, que considera un enfoque basado en crecimiento de regiones. La ubicación de la semilla, para inicializar el crecimiento de regiones¹⁰ (RG), se calcula usando máquinas de soporte vectorial de mínimos cuadrados¹¹ (LSSVM), el proceso de la misma se muestra en la Figura 3.

Figura 3

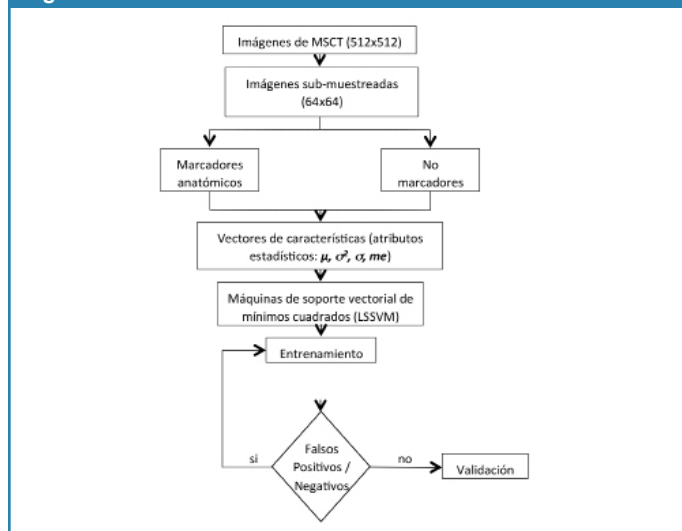


Diagrama sintético de la operatividad de las LSSVM

Para aplicar el RG, a las imágenes filtradas, se hicieron las siguientes consideraciones: a) A la vecindad inicial, que se construye a partir de la semilla, se le asigna forma cúbica cuyo lado depende de un escalar arbitrario r . El valor óptimo para el parámetro r se obtiene heurísticamente. b) Como criterio pre-definido, se elige el modelado mediante la Ec. (1).

$$|I(x) - \mu| < m\sigma \quad (1)$$

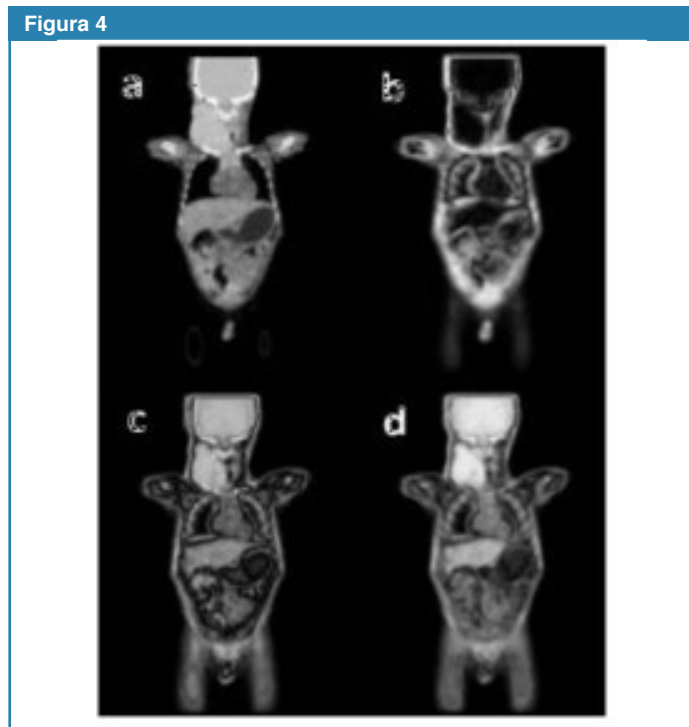
siendo: $I(x)$ la intensidad del vóxel semilla, μ y σ la media aritmética y la desviación estándar de los niveles de gris de la vecindad inicial y m un parámetro que requiere entonación.

Experimento preliminar:

A fin de verificar si la técnica propuesta permitía o no la segmentación de lesiones se desarrolló un experimento preliminar que consistió en procesar las imágenes descritas para generar la morfología 3D de la imagen hiperglicolítica ubicada en la pelvis.

Resultados

Como resultado del referido experimento se obtuvieron las representaciones que se muestran en las siguientes secuencias de imágenes. La Figura 4 muestra cortes axiales que resumen el proceso de filtrado.

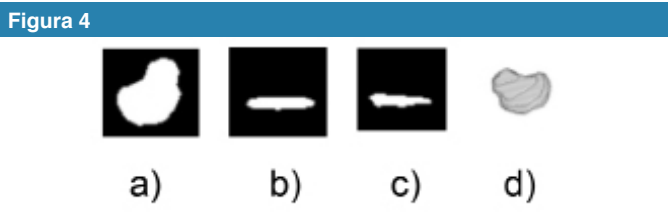


: a) Imagen original (I_0). b) Imagen gradiente (I_g).
c) Imagen por similitud global (I_{gs}). d) Imagen suavizada (I_{gsS}).

En la Figura 4.d se aprecia como el realce por similitud global delimita, adecuadamente, tanto los bordes como la información correspondiente al NHL.

Los parámetros óptimos para r y m , se obtuvieron de manera heurística, y sus valores fueron 3 y 4.25, respectivamente. Tales valores, permitieron generar un cubo de lado 3 píxeles y realizar la segmentación de los pulmones, considerando 4.25 veces la desviación estándar de la imagen. Luego, al analizar cuál de las imágenes pre-procesadas correspondía a los parámetros óptimos del RG, se identificó que la imagen pre-procesada con el filtro de mediana con tamaño de vecindad (3x3x3) fue la que correspondía a tales parámetros. Además, para las LSSVM, entrenadas para la detección de los vóxeles "semilla", se obtuvieron como parámetros óptimos (para g y σ^2) los valores de 1.25 y 2.0, respectivamente.

Adicionalmente, mediante la figura 5, se presenta la segmentación de la imagen hiperglicolítica ubicada en la pelvis, correspondiente a la vejiga del paciente, generada por la técnica computacional propuesta.



Segmentación automática de la vejiga.
Vistas: a) Axial. b) Coronal. c) Sagital. d) Tridimensional

Los resultados del experimento preliminar, plasmados en la figura anterior, permiten afirmar que la técnica exhibe, desde el punto de vista cualitativo, un buen desempeño ante estructuras hiperglicolítica. Motivados por estos resultados, se procedió a segmentar el NHL ya que debido a su gran tamaño representa alto riesgo de deterioro de la salud del paciente considerado.

Así, mediante la Figura 6, se presenta la segmentación del NHL, generada por la técnica computacional propuesta sobre una secuencia de 18 imágenes del estudio inicial. Se contrasta el NHL delimitado (en verde), con los tejidos circundantes y para cada corte puede verse la extensión del linfoma detectado.

Para una mejor visualización del BTV estudiado, en la figura 7 se muestran diferentes planos de la representación tridimensional del tumor. Esta región tiene una forma irregular que evidencia una biodistribución poco uniforme de la 18-FDG en la zona metabólicamente activa.

Con el propósito de validar la calidad de los resultados, desde la óptica cuantitativa, se utilizó como métrica el error relativo porcentual (Er_p), el cual compara el volumen del NHL segmentado manualmente (V_{man}) con el volumen del NHL generado por la técnica computacional propuesta (V_{auto}). Los valores para tales volúmenes fueron $V_{man} = 29291$ vóxeles y

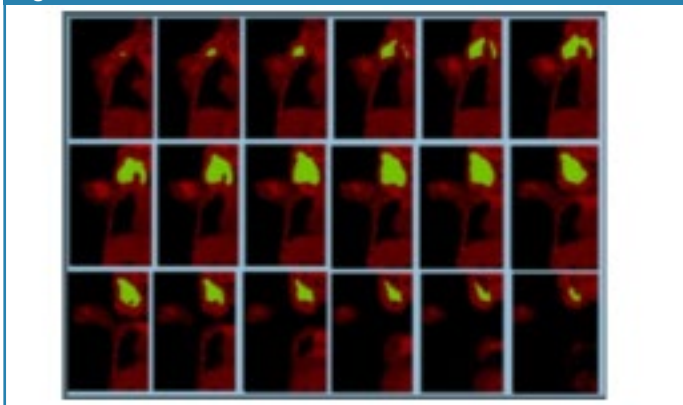
Vauto = 27380 vóxeles. Con estos datos el Erp fue de 6.52%. El valor obtenido para el Erp indica la excelente correlación que se obtuvo entre la segmentación manual y la automática.

Finalmente, luego de aplicar durante 1 año procesos terapéuticos basados en radioterapia y quimioterapia, se procedió a generar un nuevo estudio de PET-CT. Las imágenes derivadas de tal estudio fueron procesadas con la técnica computacional propuesta, en el presente artículo, y se obtuvo la representación 3D para el NHL que muestra la Figura 8.

De acuerdo con representación tridimensional del NHL en el segundo estudio de PET-CT (Figura 8), se observa una disminución del volumen tumoral ya que el volumen del NHL original fue de 27380 vóxeles; mientras que el volumen del NHL luego de la radio y quimio terapia fue de 785 vóxeles.

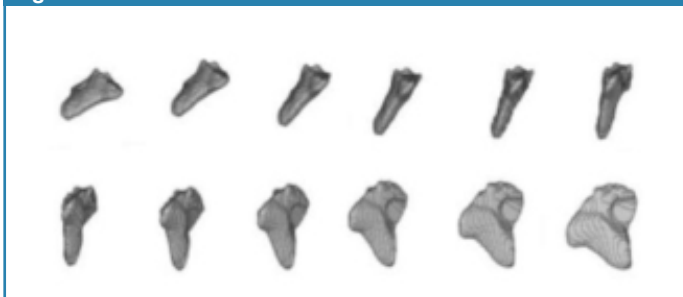
Esta observación se interpreta como una disminución significativa de los ganglios cervicales derechos, y de acuerdo con el análisis visual de las imágenes originales, algunos ganglios persisten con ligera actividad metabólica en estación IB y II, por lo que se infiere que el NHL además de disminuir su volumen, metabólicamente, ha involucionado.

Figura 6



Segmentación automática superpuesta sobre un corte coronal de las imágenes procesadas

Figura 7



Segmentación 3D del NHL obtenida de manera automática considerando las imágenes procesadas con realce por similitud global en el estudio PET-CT original

Figura 8



Morfología 3D, orientado en diversas posiciones, del NHL obtenida del estudio PET-CT, practicado sobre el paciente después de un año de tratamiento terapéutico basado en radioterapia y quimioterapia

Conclusiones

Se ha presentado una técnica computacional que permite delimitar, con un adecuado grado de precisión, un NHL y calcular su volumen.

Con esta información se puede analizar de manera cuantitativa, el grado de expansión o reducción que puede presentar un NHL con alto metabolismo de 18-F-FDG y por ende de glucosa. Dicho análisis puede correlacionarse con la evolución clínica del paciente.

En futuras investigaciones, se tiene previsto segmentar los tumores o lesiones hiperglicolítica ubicadas en el abdomen e implementar métricas para su cuantificación.

Referencias

1. Budinger T, VanBrocklin H. Positron-emission tomography (pet). In: Mudy K, Plonsey R, Bronzino JD, editors. The Biomedical Engineering Handbook. Vol.1. 2aed. Boca Raton: CRC Press; 2000:1304-21.
2. Iagaru A, Masamed R, Singer PA, Conti PS. 2-Deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose-positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography diagnosis of patients with recurrent papillary thyroid cancer. *Molecular Imaging and Biology*. 2006;8(5):309-14.
3. Saha GB. *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*. New York:Springer;2013.
4. Palaniswamy SS, Subramanyam P. Diagnostic utility of PETCT in thyroid malignancies:an update. *Annals of nuclear medicine*. 2013;27(8):681-93.
5. Palmedo H, Bucnerius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47(4):616-24.
6. Shammas A, Degirmenci B, Mountz J, Mcook M, Branstetter B, Kufner H et al. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(2):221-26.
7. Burnet N. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*. 2004;4(2):153-61.
8. Price P, Jones T. The role of PET scanning in radiotherapy. *The British Journal of Radiology*. 2005;28(1):2-4.
9. Mathew L, Swaminath A, Szabo J, Wierzbicki, M. Sci—Thur AM: Planning-06: Planning target volume margin suitability in lung stereotactic body radiation therapy: A preliminary evaluation using cone-beam computed tomography. *Medical Physics*. 2012;39(7):4620-4624.
10. Passarielo G, Mora F. *Imágenes Médicas, Adquisición, Análisis, Procesamiento e Interpretación*. Venezuela:Equinoccio Universidad Simón Bolívar;1995.
11. Suykens B, Gestel T, Brabanter J. *Least Squares Support Vector Machines*. UK: World Scientific Publishing Co; 2002.